

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raymond PIADÉ

Né le 10 Avril 1935, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 9 avril 1962

**De quelques
aspects du métabolisme de l'histamine
et leur interprétation
en clinique humaine**

Président : M. JUSTIN-BESANÇON, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : PIADÉ

Prénom : RAYMOND

Date de soutenance : 9 avril 1962

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

PIADÉ (RAYMOND). — De quelques aspects du métabolisme de l'histamine et leur interprétation en clinique humaine. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1962, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1962, N°).

PIADÉ (RAYMOND). — De quelques aspects du métabolisme de l'histamine et leur interprétation en clinique humaine. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1962, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1962, N°).

PIADÉ (RAYMOND). — De quelques aspects du métabolisme de l'histamine et leur interprétation en clinique humaine. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1962, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1962, N°).

PIADÉ (RAYMOND). — De quelques aspects du métabolisme de l'histamine et leur interprétation en clinique humaine. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1962, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1962, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raymond PIADÉ

Né le 10 Avril 1935, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 9 avril 1962

**De quelques
aspects du métabolisme de l'histamine
et leur interprétation
en clinique humaine**



Président : M. JUSTIN-BESANÇON, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutailis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Jean VERNE — 2^e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAG (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.)	
— <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) — <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.)	
— <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) .	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Boucicaut</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Broussais</i> : SOULIÉ (P.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.) ;	
BROUET (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) — <i>Pitié</i> :	
DREYFUS (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) : MERGER (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) .	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) .	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . .	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . .	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)
--------------------	--

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);
GILLOT (C.); OLIVIER (G.).

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.* ;
MM. ABELANET (R.); BUSSET (F.);
CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.),
m. conf. ; NEZELOFF (Ch.); ORCEL
(L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIER (P.); CHRISTOL (D.);
LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.* ; BOU-
RILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS
(J.-Cl.); GONNARD (P.); KRUH (J.);
JÉROME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Phy- sique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.);
MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER
(G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COUJARD (R.), *pr. s. ch.* ;
MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.* ; BLAN-
CHER (G.); Mlle CORRE-HURST (L.);
M. SAPIN-JALOUSTRÉ (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.); DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. DEROBERT (L.), *pr. s. ch.* ;
FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HA-
DENGUE (A.).

Médecine du travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISSET (B.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.);
LE LORIER (G.); LÉVY (J.); MORIN
(P.); MUSSET (R.); ROBEY (M.);
SENÈZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-
ROZAT (J.).

Ophtalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.);
SARAUX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL
(M.); RAMADIER (J.).

Oto-rhino-laryngologie :

MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.);
CAUCHOIX (J.); CERBONNET (G.);
CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.);
DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU
(F.); GARBAY (M.); GARNIER (H.);
GAUDART D'ALLAINES (Cl. de); GER-
MAIN (A.); LATASTE (J.); LÉVÊQUE (B.);
LOYGUE (J.); MERCADIER (M.); NATALI
(J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.);
ROBERT (H.); THOMERET (G.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX
(P.); BOIVIN (P.); CROSNIER (J.);
HARTMANN (L.); LÉPER (J.); MAU-
RICE (J.); MIKOL (Cl.); RICHET (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER
(J.); BOUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.);
BRISAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE
(A.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.);
COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COU-
RY (C.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.);
FRITEL (D.); HENNEQUET (A.); HIM-
BERT (J.); HOUSSET (E.); LAROCHE
(Cl.); LESOBRE (R.); MACREZ (C.);
MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.);
TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. JOSEPH (R.); LAFOURCADE (J.);
LEPERQ (G.); MANDE (R.); MOZZI-
CONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); ROS-
SIER (A.); VIALATTE (J.).

Pharmacologie :

MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :

MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.);
DURAND (J.); GIRARD, *m. conf.* ;
HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :

MM. CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.),
m. conf., *pr. s. ch.* ; GREMY (F.), *m.*
conf. ; MILHAUD (G.); PELLERIN (P.);
ROUCAYROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.),
m. conf.

Pneumo-phtisiologie :
 MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
 RENAULT (P.).
 Psychiatrie : M. PICHOT (P.).
 Psychiatrie infantile :
 MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.);
 FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).
 Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :
 M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.),
m. conf. agr.; M. GRELLET (M.).
 Thérapeutique :
 MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.);
 MARCHE (J.).
 Urologie :
 MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
 QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).
 Clinique chirurgicale :
 MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.),
pr. s. ch.; VERNE (J.-M.).
 Clinique médicale :
 MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
 THIEFFRY (S.).
 Clinique obstétricale :
 MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
 MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).
 Clinique oto-rhino-laryngologique :
 M. MADURO (R.).
 Clinique pédiatrique et puériculture :
 M. LAPLANE (R.).
 Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).
 Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

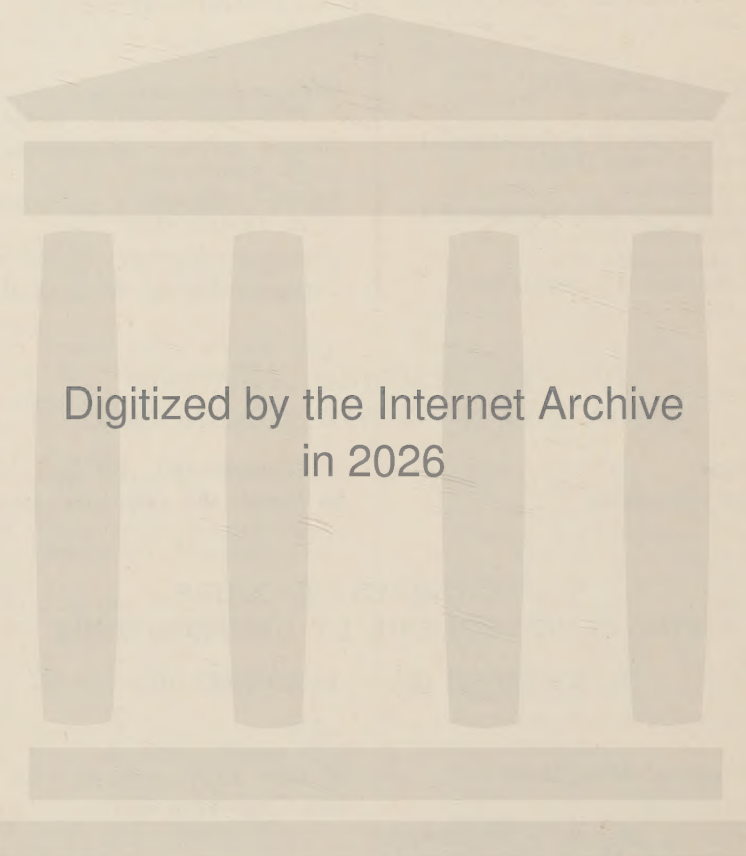
Bactériologie	M. HAUDUROY (P.), <i>prof. sans chaire</i>
Pathologie chirurgicale	M. RUDLER (J.), <i>prof. sans chaire</i>

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A qui je dois tout.

*Qu'ils trouvent ici l'expression de mon
infinie reconnaissance.*

A MA SŒUR

A MES ONCLES

A MES TANTES

A MES COUSINS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JUSTIN-BESANÇON

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale à l'Hôpital Cochin

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SALLET

Médecin des Hôpitaux à Tenon
Officier de la Légion d'Honneur

*Qu'il veuille bien accepter ce témoignage
de ma profonde reconnaissance pour son
admirable enseignement et de mon respec-
tueux attachement.*

AVANT-PROPOS

Lorsqu'on étudie expérimentalement l'action de l'histamine, on se trouve en présence de difficultés réelles d'interprétation, du fait que cette action se manifeste par des réactions variables selon l'espèce animale étudiée.

Il en est de même pour l'histaminase.

C'est ainsi que l'étude du métabolisme de l'histamine présente des aspects particuliers chez les bovidés et chez le rat, ces deux animaux étant pris comme exemple dans ce travail.

Cependant, il existe des caractères communs dont on peut retirer quelque enseignement et quelques applications en clinique humaine.

CHAPITRE I

LES MANIFESTATIONS PHARMACODYNAMIQUES DE L'HISTAMINE

Les premiers travaux publiés sur cette question par DALE et LAIDLAW, en 1910, mettaient en évidence l'action de l'histamine sur les fibres lisses, les sécrétions et le sang.

Depuis cette date, de nombreux travaux ont confirmé et précisé cette action.

Mais les réactions obtenues expérimentalement sont très différentes d'une espèce animale à l'autre. C'est ainsi que l'histamine est hypotensive chez les carnivores (chat, rat) et hypertensive chez les herbivores (bovidés, lapins).

Chez les carnivores, la décharge histaminique se manifeste avec une intensité marquée pour des doses de 0,5 μ g par kg d'animal. Au contraire, l'hypertension s'observe chez le lapin dans les mêmes conditions.

La chute de tension chez les carnivores semble due à la dilatation des capillaires, alors que les veines et les petites artères se contractent, entravent le retour du sang vers le cœur, phénomène que l'on a comparé à une « saignée interne ». Une fuite plasmatique vers le tissu mammaire résulte de la perméabilité augmentée des capillaires.

L'histamine fait se contracter les organes à muscles lisses isolés (utérus, estomac, intestin).

De plus, l'histamine contracte fortement les muscles bronchiques, sans doute par l'intermédiaire d'un relais para-sympathique, car l'histamine n'a aucune action sur la fibre bronchique isolée.

L'histamine a une action excito-sécrétoire sur les glandes en général. C'est ainsi qu'elle déclenche une hypersécrétion des glandes lacrymales, salivaires, gastriques, pancréatiques, intestinales. Par contre, elle est sans action sur les sécrétions lactée et sudorale.

Sur la médullo-surrénale, l'histamine provoque une sécrétion d'adrénaline. Sur le sang, elle entraîne des modifications du taux des éléments figurés et des constantes biochimiques. L'injection d'histamine provoque également une leucopénie, portant principalement sur les polynucléaires. On constate en même temps une augmentation, souvent très importante, des plaquettes, à ce point que certaines embolies plaquettaires ont pu être attribuées à des accidents histaminiques.

La coagulabilité du sang est également perturbée, on note au cours du choc histaminique une légère augmentation du temps de saignement et un temps de coagulation diminué.

Enfin, l'administration d'histamine entraîne, en général : hyperglycémie, hypercholestérinémie, hyperkalémie, hyperphosphorémie et hyperprotéidémie.

* *

LE ROLE DE L'HISTAMINE DANS LES ÉTATS ALLERGIQUES

Dès 1910, DALE et LAIDLAW ont signalé l'analogie des troubles observés au cours de l'intoxication histaminique et au cours du choc anaphylactique, en même temps que se produit une libération d'histamine dans les humeurs. Puis BOVET et STAUB (1937) découvrirent des substances antagonistes de l'histamine, susceptibles de protéger les animaux, aussi bien que l'homme, contre les manifestations anaphylactiques.

PARROT¹ a rapporté le cas d'accidents allergiques survenus chez des sujets prédisposés à la suite d'administration d'histamine, à des doses supportées sans incidents par les sujets sains. D'autre part, au cours de diverses manifestations anaphylactiques, il a constaté une augmentation de l'histamine du sang et des urines.

Malgré ces observations, l'accord n'est pas unanime sur l'assimilation du choc anaphylactique au choc histaminique, qui se manifeste par des signes moins nets que ceux que l'on constate, par exemple, dans le choc peptonique. Cette différence tient sans doute, selon PARROT, à ce que le choc s'effectue en deux étapes.

(1) Thèse, Paris, 1938.

Mais certaines précisions ont été apportées au *II^e Congrès International d'Allergie* qui s'est tenu en novembre 1955 à Rio-de-Janeiro, et parmi lesquelles on peut retenir les suivantes :

W. SCHAYER (Etats-Unis) montre que l'histamine administrée par voie parentérale est éliminée presque tout entière sous forme conjuguée. Une des formes curieuses de conjugaison est la copulation avec le ribose sur l'azote nucléaire. On a trouvé également de l'histamine méthylée sur l'azote. La forme acétylée est presque exclusivement d'origine intestinale. L'histamine cellulaire provient de l'histidine. Les essais avec l'histidine radio marquée avec ^{14}C sont formels. Confirmant les résultats de HALPERN, il trouve que la cortisone inhibe *in vivo* et *in vitro* le passage de l'histidine en histamine.

E.A. ZELLER (Etats-Unis) expose les nouvelles recherches sur le mécanisme de destruction de l'histamine par la diaminoxidase. La découverte de certains inhibiteurs spécifiques a permis d'éclaircir certains aspects de ce problème encore obscur.

B.-N. HALPERN (France) expose la chimie de substances histamino-libératrices qui appartiennent à des groupes chimiques fort hétérogènes. L'histamine se trouve sous forme inactive à l'intérieur des cellules, combinée à certains constituants situés près de la membrane cellulaire. Les substances histamino-libératrices libèrent l'histamine de ces attaches et la déversent dans le compartiment extra-cellulaire. Cette histamine, libérée à l'échelon cellulaire, peut provoquer une série de syndromes qui sont la réplique des manifestations cliniques humaines. Lorsque l'animal a subi un traitement histamino-déplétif, il ne restaure son taux d'histamine cellulaire qu'après dix ou quinze jours.

Un animal ayant subi un traitement histamino-déplétif devient résistant à l'anaphylaxie. Ces animaux deviennent également vulnérables aux agressions infectieuses. La cortisone inhibe la biogenèse de l'histamine libérable, probablement par action sur les enzymes cellulaires qui assurent la transformation de l'histidine en histamine labile. La D.O.C.A. exerce un effet contraire. Les actions des hormones permettent d'expliquer l'action anti-inflammatoire de la cortisone.

M. ROCHA E SILVA (Brésil) montre certaines divergences entre l'action de l'anaphylatoxine et de celle des substances histamino-libératrices. Il est possible d'obtenir la réaction de Schulz-Dale à l'anaphylatoxine même lorsque l'animal est devenu insensible. L'action histamino-libératrice de la trypsine peut être neutralisée par l'inhibiteur spécifique extrait du soja, alors que celle provoquée par la réaction antigène anticorps résiste à ce ferment.

POUR BRAM ROSE (Canada), l'histamine constitue, certes, le médiateur responsable de la plupart des symptômes de l'anaphylaxie expérimentale, son rôle dans l'allergie clinique n'a été prouvé avec certitude que dans des formes d'allergie toutes particulières, telle que l'allergie au froid. Dans d'autres cas, il a été impossible de surprendre une corrélation entre symptômes et histaminémie. Un argument de valeur a été rapporté récemment par la démonstration de libération *in vitro*, par les tissus sensibilisés au ragweed de l'histamine, lors de l'addition de l'antigène spécifique. L'auteur discute ces phénomènes à la lumière de l'action des anti-histaminiques et des hormones corticoïdes dans les états allergiques cliniques.

De tout cela, on peut conclure que, si le mécanisme des manifestations allergiques dues à l'histamine n'est pas encore parfaitement précisé, la réalité de ces manifestations et leur fréquence relative ne sont pas contestables.



D'autre part, des intoxications histaminiques collectives récemment publiées confirment la réalité des conceptions qui précèdent.

Tel est le cas du thon. Déjà, en 1946, LEGROUX et LEVADITI avaient publié une étude à l'occasion de quelques accidents observés à la suite de l'ingestion de ces poissons. Mais cette fois, c'est sur un lot de 500 sujets intoxiqués dans les mêmes conditions au cours de l'été 1955, que J. BOYER et DEPIERRE ont repris la question, en pratiquant d'abord sur une large échelle le dosage de l'histamine dans diverses parties de la chair du thon, et dans les diverses variétés de ce groupe : thons blancs de l'Atlantique, thons rouges de la Méditerranée, qui, les uns et les autres, ont été rendus responsables d'accidents collectifs du même ordre. D'autres thonidés, tels que la bonite à ventre rayé (Batavia), et des animaux tels que tétrodons, langoustes, crevettes, coquillages, ont déterminé des accidents comparables.

L'intoxication massive qui fait l'objet de l'étude de BOYER et DEPIERRE eut lieu le 31 août et le 1^{er} septembre 1955, en période de très forte chaleur. Quatre tonnes de thon provenant d'un petit port de la Méditerranée mal équipé pour cette pêche, étaient arrivées à Paris le 30 août, par camion frigorifique. Ces poissons, à l'arrivée, n'avaient pas paru suspects. Mais, lors du découpage, certains d'entre eux n'étaient pas nets. Deux tonnes de ce lot furent vendues à des particuliers, et une tonne à des gérants de cantines. C'est dans celles-ci que des accidents furent immédiatement signalés, à temps pour que l'on puisse procéder à la saisie de la quatrième tonne restante.

L'intoxication ne frappa pas tous les consommateurs, et la proportion des malades fut variable selon les cas. Dans une cantine, 400 malades sur 2.500 consommateurs ; dans une autre, 29 sur 145 ; dans les autres : 21 sur 736, 40 sur 400. Au total, 500 malades sur 4.000 consommateurs, soit 1 consommateur sur 8. L'intensité des troubles fut variable pour des sujets d'âge et d'activité pourtant assez homogènes. La durée de la cuisson ne semble pas avoir donné des différences, personne n'a constaté un goût anormal et les portions ont été mangées dans leur totalité.

Si les deux tonnes consommées par des particuliers n'ont donné lieu à aucune déclaration, cela s'explique du fait qu'en présence de cas isolés d'intoxications dont les symptômes sont assez différents de ceux des toxi-infections alimentaires qu'on a l'habitude de rencontrer, ni les malades ni les médecins ne les ont attribuées au thon. Tandis que l'intoxication collective, dans les cantines, de consommateurs du même menu, ont établi d'emblée le rapport de cause à effet.

Les symptômes ont consisté en :

Des troubles vaso-moteurs très précoces : une demi-heure après l'ingestion, parfois un quart d'heure. Exceptionnellement plus d'une heure.

Ces symptômes s'apparentent à ceux de la crise nitritoïde : malaises, céphalée vive, étourdissements, palpitations, lipothymie. Et surtout : vaso-dilatation importante de la face et du cou.

La peau du visage devient rouge et violacée, avec sensation de chaleur intense et conjonctives injectées. Parfois, cette vaso-dilatation s'étend aux bras et au thorax.

Chez un quart environ des sujets, on observa dans les heures suivantes une éruption en carte de géographie au tronc et aux membres, rappelant l'aspect d'une urticaire géante, tantôt avec prurit, tantôt sans démangeaisons. L'œdème est l'exception.

On note de façon presque constante une tachycardie à 100 ou 120, et de l'hypotension.

Tous ces troubles disparaissent généralement en vingt-quatre heures, mais ils ne sont calmés ni par l'aspirine ni par l'adrénaline. Il semble que, par contre, l'ingestion d'anti-histaminiques apporte un soulagement rapide, par exemple deux comprimés de prométhazine, à renouveler deux heures plus tard si besoin.

On a noté des troubles digestifs chez certains malades ayant présenté des troubles congestifs de la face, une heure ou deux après le repas toxique : douleurs épigastriques, nausées, vomissements, diarrhée, se prolongeant pendant vingt-quatre heures.

Chez un tiers des malades, on n'a constaté ni troubles vasodilatateurs, ni troubles digestifs sérieux.

La plupart des malades ont pu regagner leur domicile le soir même.

Le fait que l'intoxication n'a atteint qu'une minorité des consommateurs peut être attribué à deux raisons : les susceptibilités individuelles et la différence des doses d'histamine constatées d'un poisson à l'autre.

En raison de la grande résistance de l'histamine à la chaleur, ces intoxications sont possibles à la suite d'ingestion de thon de conserve. M. WEILL-HALLÉ en a constaté un cas pendant l'occupation, bien que le goût du thon ait semblé normal.

Le laboratoire a confirmé la toxicité des poissons incriminés. TRUFFERT a procédé comme suit :

On prélève sur le cobaye, sacrifié par section des carotides, un fragment de la partie terminale de l'intestin grêle (5 cm environ); on le plonge dans du tyrode non glucosé contenant 500 γ par litre d'atropine, maintenu à la température de 38°C et oxygéné continuellement par barbotage d'air. On détermine la hauteur de contractions témoins avec une solution de dichlorhydrate d'histamine fraîchement préparée. On lave après chaque addition d'histamine et chaque opération est réalisée dans des conditions bien déterminées : la température, le temps de contact de la substance avec l'intestin, le temps de lavage, le temps séparant chaque addition seront maintenus constants dans la suite de l'essai.

Quand les contractions obtenues sont stabilisées, on alterne les additions d'histamine avec celles d'extraits de thon, de manière à déterminer par interpolation l'équivalence en histamine de l'extrait. A la fin de l'expérience, on s'assure que le chlorhydrate de mépyramine (25 à 50 γ par litre), anti-histaminique très spécifique, réduit dans les mêmes proportions les réponses de l'intestin à l'histamine et à l'extrait.

On a utilisé soit une simple suspension de thon dans l'eau physiologique, soit un extrait alcoolique, soit dans certains cas, un extrait purifié suivant la méthode de Code⁴.

Neuf prélèvements de thon provenant des différentes cantines ont été examinés. Un seul de ces échantillons contenait un équivalent d'histamine que l'on peut considérer comme normal, c'est-à-dire 0,028 g par kg. Deux autres renfermaient respectivement 0,08 et 0,1 g par kg, soit des concentrations supérieures à la normale, mais non toxiques. Un quatrième échantillon avait une concentration de 0,69 g par kg susceptible d'entraîner des troubles modérés. Les cinq

autres contenaient de 1,8 à 4 g par kg ; c'est-à-dire des quantités capables de provoquer des accidents majeurs.

Trois autres essais ont été réalisés sur un thon congelé provenant du lot saisi : les deux premiers portaient sur des prélèvements faits au niveau de la portion moyenne de l'animal (près de l'intestin et en avant de la deuxième nageoire dorsale) et le troisième sur la région caudale (en arrière de la nageoire anale).

Pour la partie moyenne un équivalent d'histamine de 1,6 g par kg a été trouvé, aussi bien au niveau de la portion rouge périvertébrale que dans la portion plus pâle, périphérique. Par contre, dans la partie du poisson prélevée en arrière de la nageoire anale, le taux d'histamine, bien qu'encore anormalement élevé (0,250 g par kg), était très nettement inférieur à celui trouvé dans la portion prélevée en amont.

Avant de rechercher la cause de quantités élevées de substances histaminiques, il convient de signaler les résultats des examens bactériologiques. Certains échantillons renfermaient de très nombreux germes visibles à l'examen direct. D'autres étaient beaucoup moins souillés. Des germes très variés ont été observés, les uns aérobies, les autres anaérobies. La culture a montré la présence de staphylocoques dorés non pathogènes (Chapman +, coagulase négative), de staphylocoques blancs, de cocci divers, de bacilles variés, de sarcines citrines et de quelques anaérobies.

L'origine de l'histamine dans la chair du thon serait due, selon LEGROUX, à la formation de l'histamine par décarboxylation de l'histidine, cet acide aminé étant un constituant très important des protéines musculaires (2,4 %) et de l'hémoglobine (8 %), chez le thon. Il s'agit sans doute d'un phénomène enzymatique non microbien, secondaire à la présence dans les muscles de ferments d'origine digestive. D'où la présence, souvent constatée, d'histamine, dans les parties voisines de la cavité abdominale de l'animal.

Il peut aussi s'agir d'une fermentation microbienne, puisque LEGROUX a montré que la transformation de l'histidine en histamine peut être réalisée par plusieurs microbes et en particulier par *Bacterium coli*, et cela même à des températures faibles de l'ordre de 30°. Dix grammes de poisson sec, selon LEGROUX, peuvent renfermer 35 mg d'histamine, c'est-à-dire une quantité du même ordre de grandeur que celle que l'on a trouvée dans les échantillons ayant provoqué les intoxications histaminiques ci-dessus décrites.

A partir de ces observations on a pu établir quelques règles de prophylaxie. On sait que le thon est un poisson très vigoureux, à chair ferme, pêché souvent fort loin, sur des bateaux spécialement organisés. Cet animal qui, sorti de l'eau, se débat furieusement, est

assommé, puis saigné. On retire alors les viscères et plus spécialement l'intestin, qui contient de nombreux micro-organiques. Il suffit que l'éviscération soit incomplète, cas évidemment fréquent au cours de cette manipulation, rapide et même brutale, pour que des résidus intestinaux porteurs de germes restent dans la cavité abdominale. Il en est de même pour ce qui concerne les branchies. Enfin, la saignée, elle aussi, peut être incomplète, et l'histidine se trouve en fortes proportions dans l'hémoglobine.

C'est pour toutes ces raisons que l'Office des Pêches a recommandé des saignées soigneusement faites et que la préparation du thon soit effectuée sur le bateau. Puis de placer aussitôt le poisson dans des chambres frigorifiques, et, à l'arrivée au port, de maintenir au froid jusqu'à la vente au détail. Les risques d'intoxication sont ainsi réduits au minimum.

On tend actuellement à obliger tous les pêcheurs vendeurs de thon à aménager leurs bateaux en conséquence.

C'est sur le bateau, en effet, que le poisson doit être préparé, car le contrôle de ces animaux aux Halles est illusoire, les thons toxiques ne présentent ni odeur spéciale ni altérations macroscopiquement apparentes. De plus, quelques thons seulement, dans un lot important, peuvent être avariés.

Une analyse est pratiquement irréalisable, car ses résultats demandent un certain délai ; dans l'état actuel de notre organisation, elle ne peut s'appliquer qu'à des cas particuliers. Il est d'ailleurs aléatoire d'espérer que cette analyse porterait justement sur un poisson appartenant à la minorité des animaux avariés. L'analyse peut être réalisée pour les thons destinés à la conserve ; en pratique on ne peut la généraliser pour les animaux consommés frais.

Quoi qu'il en soit, depuis que les précautions décrites ci-dessus sont observées, les accidents toxi-infectieux dus à la consommation de ce poisson sont devenus très rares.

* * *

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE CHEZ LES GRANDS ANIMAUX

Les méthodes d'exploration de l'appareil circulatoire, étudiées en particulier chez les grands animaux par DESLIENS, comportent, entre autres, les ponctions artérielles transcutanées, les injections intra-

artérielles, l'exploration des artères, des veines, des cavités cardiaques, de l'artère pulmonaire, à l'aide de sondes et de manomètres remplis de solution de sulfate de sodium. Puis l'on associe à ces méthodes la mesure de la viscosité sanguine, qui, facile à étudier chez les grands animaux, renseigne sur la valeur globulaire du sang. Les mensurations, étant obtenues sur place, et sans retard, permettent de suivre les variations rapides de la viscosité sanguine à l'aide de la viscosimétrie.

C'est sur les bovidés que l'auteur a expérimenté les effets de l'histamine. D'abord sur les variations de la viscosité sanguine, ensuite sur l'influence plus ou moins marquée que diverses catégories de substances peuvent exercer sur les manifestations du choc histaminique.

Or, les effets des produits histaminiques sont très variables selon les espèces. Les bovidés y sont beaucoup plus sensibles que les animaux habituellement utilisés en laboratoire.

C'est ainsi qu'une dose de 25 à 30 mg de bichlorhydrate d'histamine I.V. suffit pour tuer un bovidé de 500 kg, alors qu'il faut 10 mg par kg pour tuer un chien et 0,6 mg pour tuer un cobaye. Il s'agit naturellement d'injections intraveineuses.

Il faut donc pour un bovidé une dose dix fois moindre que chez le cobaye et 160 fois moindre que chez le chien.

D'autre part, une dose de 10 mg fait passer la viscosité du sang dans la veine jugulaire de 5 à 6 en trois minutes. Les réactions sur le système cardio-pulmonaire sont très violentes : toux, polypnée, polyurie, vive inflammation des muqueuses, puis la mort survient rapidement, en moins d'une demi-heure.

L'adrénaline injectée après l'histamine atténue à peine le choc histaminique. L'éphédrine est sans effet appréciable.

La cocaïne, la morphine, élèvent fortement la pression des équidés et des bovidés, elles écourtent un peu le choc histaminique, mais ne réussissent pas à l'éviter.

La pilocarpine, l'ésérine, l'acétylcholine, qui augmentent la viscosité, n'aggravent que très peu le choc. L'atropine ne le modifie que dans de faibles proportions.

L'hyposulfite de soude ne produit aucune action notable.

Une injection isotonique de solution de LOCKE ou une injection hypertonique de ClNa n'atténuent pas la force du choc. Par contre, le largactil et le phénergan préservent d'une façon efficace. Après injection de ces substances les bovidés tolèrent des doses d'histamine cent fois supérieures aux doses normalement mortelles.

* *

Certains sérums humains possèdent la propriété de protéger le cobaye contre l'action toxique de l'histamine. Cette notion, établie récemment par R. BENDA et URQUIN, ne s'applique, en principe, qu'aux sérums spontanément protecteurs répondant à une résistance anti-histaminique naturelle.

On peut admettre pourtant, avec ces auteurs, que des sérums inactifs, comme ceux des asthmatiques, puissent acquérir, ou récupérer, sous l'influence de circonstances diverses, tout ou partie des propriétés antihistaminiques qui leur manquent.

Ce serait donc la défaillance du pouvoir de protection du sérum, et ses variations, qui caractérise un terrain particulier, allergique ou asthmogène.

Aussi ces auteurs envisagent-ils de reproduire, chez des asthmatiques ou autres malades allergiques, l'état de protection antihistaminique réalisé chez le cobaye par une injection de sérum protecteur.

La delta-cortisone, à petites doses et de façon discontinue, favorise ce processus.

CHAPITRE II

LES PROPRIETES DE L'HISTAMINASE

C'est en 1925 qu'EUSTIS montra qu'une solution d'histamine peut perdre son activité quand on la met en présence d'extrait de foie de vautour, oiseau très répandu dans le Sud des Etats-Unis. Ce facteur d'inactivation disparaissant par le chauffage à l'ébullition, EUSTIS en conclut qu'il s'agissait vraisemblablement d'un facteur de nature enzymatique.

En 1929, DE BEST et MAC HENRY confirmèrent cette opinion et proposèrent pour cette enzyme le nom d'histaminase (hase).

Celle-ci est très répandue dans le règne végétal, depuis les bactéries jusqu'aux végétaux supérieurs tels que la belladone, et dans le règne animal : reptiles, oiseaux, mammifères. Mais sa répartition varie avec chaque espèce, et, dans chaque espèce, avec chaque organe.

Les plus fortes localisations sont le rein, le foie, les poumons, et surtout la muqueuse intestinale, le placenta, les glandes mammaires, la prostate, le sperme.

L'histaminase agit sur l'histamine par une désamination oxydative, d'où résulte une production d'aldéhyde et d'eau oxygénée, que la catalase décompose dans un deuxième temps.

Des réactions biologiques comparables aux siennes, permettent d'assimiler l'hase à la diaminoxidase.

Elle se comporte comme une protéine de poids moléculaire assez élevé. En effet, la digestion pepsique ou tryptique supprime toute activité.

La dialyse, même prolongée, respecte le pouvoir diastasique.

L'hase est complètement inhibée par le cyanure de potassium, ce qui fait prévoir la présence d'un métal lourd dans la constitution de cette enzyme.

L'activité enzymatique s'arrête au contact d'une atmosphère contenant 40 % d'oxyde carbonique, ce qui l'assimile à l'hémine.

Il semble d'ailleurs que d'autres groupes chimiques (amines, diamines) ou biologiques (antibiotiques) aient sur l'histaminase une action inhibitrice plus ou moins marquée, et des recherches sur ce point sont actuellement en cours.

* *

Il est possible d'apprécier l'activité de l'histaminase sanguine en suivant, pour des doses déterminées, son inactivation progressive en fonction du temps, et de la suivre par des titrages biologiques. Mais ce titrage est assez difficile à réaliser.

On arrive à des résultats comparables par une méthode volumétrique proposée par KAPPELLER ADLER (1951).

Enfin, VALETTE et COHEN (1952) ont mis au point une méthode histochimique permettant de localiser l'histaminase dans les tissus, en traitant des coupes histologiques congelées par le bisulfite de sodium et en les trempant dans une solution à 5 % de dichlorhydrate d'histaminase à pH = 7,2. On voit alors apparaître des localisations lilas foncé, qui contrastent avec la coloration rose cyclamen du cytoplasme.

* *

L'histamidine du sang possède un pouvoir inactivateur pour l'histamine.

De nombreux travaux ont précisé la répartition de l'histaminase chez un nombre important d'animaux.

Mais il est souvent difficile d'en tirer des conclusions du fait que les méthodes employées sont très différentes selon les auteurs et selon les pays.

Chez le cobaye le chiffre moyen est de l'ordre de 0,15 γ g par cm^3 pour un temps d'incubation de trente minutes, et 0,3 chez le lapin. Par contre, le sang du chat et du cheval ne présente aucune activité histaminolytique.

AHLMACK pense que les contradictions dans les résultats obtenus sont dues au fait que l'on n'a pas tenu compte du sexe ou de la gravidité. Il conseille d'opérer sur des mâles ou sur des femelles vierges.

Le sang des animaux est prélevé par ponction intra-cardiaque et recueilli sur solution de citrate de soude, puis le dosage est effectué sur le sang total. On se base pour le dosage sur la quantité d'histamine ajoutée à chaque échantillon de sang pour obtenir l'activité enzymatique recherchée.

C'est le cobaye que l'on choisit généralement pour l'expérimentation, car c'est chez lui que la teneur en histaminase est la plus élevée. C'est chez le chien qu'elle est la plus faible.

La répartition de l'histaminase dans le sang a fait l'objet de travaux importants. BARSOU et GADDUM (1935) ont pu établir une relation entre les globules rouges et le plasma d'environ 10 contre 1 dans le sang du lapin pour certains, et de 20 contre 1 entre les globules rouges et le plasma pour d'autres. Les globules blancs sont eux aussi très riches en histaminase, en particulier les granulocytes. Quand on la trouve dans le sérum, c'est sans doute parce qu'elle s'est libérée des globules au cours de la coagulation.

On la rencontre dans les plaquettes sanguines. Celles-ci, par contre, ne renferment pas d'histamine.

Dans le sang de la femme en état de grossesse, c'est le sang total qui possède la plus grande propriété histaminolytique : 4,8 μ g par heure. On opère par centrifugation à 3.000 tours pendant quinze minutes à l'aide du tube de Babcock, qui comporte à sa partie moyenne un étranglement, de telle sorte qu'à la fin de la centrifugation, la couche d'éléments blancs est située au niveau de cet étranglement. En principe, la couche leucocytaire se répartit en deux fractions superposées, les plaquettes occupant la partie supérieure.

A l'examen microscopique, on trouve toujours, en majorité, des globules blancs.

Les ressources dont dispose le Service Central de Transfusion et de Réanimation ont, au cours de ces dernières années, été considérablement améliorées, ce qui, du même coup, a facilité les moyens de séparation des divers éléments sanguins et permis de réaliser des tapis leucocytaires d'une lecture plus facile.

C'est ainsi qu'on a pu préciser l'importante action histaminolytique des thrombocytes, même lorsque ces éléments ne sont présents qu'en faible quantité.

La constance et l'importance de la dégradation enzymatique font penser au rôle que sont susceptibles de jouer les plaquettes comme vecteurs de l'histaminase sanguine dans l'organisme.

* *

La saignée a une action incontestable sur le pouvoir histaminasique du sang. On s'en rend compte en prélevant 2 à 3 cm³ de sang chez le chien chloralosé, dans différents territoires de son organisme. Puis on effectue une saignée importante par la voie fémorale, et une demi-heure plus tard on renouvelle les prélèvements dans les mêmes territoires, entre autres par ponction intra-cardiaque.

On note alors des différences importantes entre les échantillons prélevés avant et après la saignée. La différence est plus grande pour le sang veineux que pour le sang artériel, d'où l'on peut conclure que le premier est plus riche en histaminase que le second. Cette différence, au total, se traduit par une augmentation appréciable du taux des plaquettes due à une augmentation notable de l'histaminase après la saignée.

D'autre part, de nombreuses expériences concordent pour indiquer que la plupart des animaux sont capables de détruire *in vivo*, grâce à l'histaminase que contient leur sang, des quantités assez importantes d'histamine.

CHAPITRE III

EXPERIMENTATION CHEZ LES CARNIVORES (RAT)

Le rein et l'intestin sont particulièrement riches en histamine chez la plupart des animaux. L'activité histaminique du rein et de l'intestin a été étudiée chez le chien par HAAGER, chez le chat par ROSE, KARADY et BROWNE.

Des recherches récentes ont été faites par Y. COHEN, en France, sur le rat, en partant de ce principe général que l'étude de la teneur en histamine dans un organe s'accompagne de la détermination de la richesse en histamine de ce même organe. Ses recherches portent sur l'intestin grêle du rat. Chez le rat, le taux de l'histamine intestinale est estimée de 5 à 6 μg par gramme, et la quantité d'histamine détruite en seize heures par un gramme d'intestin est de 90 μg .

L'âge intervient sûrement dans la régulation de l'histamine et de l'histaminase dans l'organisme : HAAGER, KAHLSON et WESTLING montrent que, chez le rat, la teneur en histamine de l'intestin du fœtus est plus faible que celle de la mère, l'activité histaminolytique ne variant pas. Il paraît en être de même chez le rat, puisque HARDWICK a montré qu'il intervenait des variations dans la teneur en histamine de la peau du rat au moment de la naissance ou dans les trois jours qui suivent.

Cependant ces diverses données établies *in vitro* n'expliquent pas le processus de détoxication de l'histamine qui survient dans l'intestin *in vivo*.

C'est pourquoi COHEN a cherché à déterminer le rôle de chacun des phénomènes : absorption, fixation, destruction dans l'intestin du rat *in vivo* par la technique de perfusion.

Il a tout d'abord étudié ce problème en effectuant des perfusions à l'aide du soluté de polyvinylpyrrolidone sans se préoccuper de l'altération qu'aurait pu subir l'intestin sous l'action de cette substance macromoléculaire. Un certain nombre de faits dépendent entièrement

de la perfusion par le soluté de polyvinylpyrrolidone et qui apparaissent comme des artéfacts. Nous les décrirons parce qu'ils font intervenir deux données intéressantes : l'état de repos ou d'activité fonctionnelle de l'intestin et l'altération de la muqueuse intestinale.

COHEN a utilisé pour cette recherche la perfusion dans l'intestin grêle du rat d'un soluté de polyvinylpyrrolidone, qui lui a permis d'observer le mécanisme de l'absorption et de l'inactivité de l'histamine, dans l'intestin grêle.

Trente minutes après l'injection de 100 μ g de dichlorhydrate d'histamine dans la lumière du jéjunum, il a dosé l'histamine encore présente dans le lumen, l'histamine fixée sur la paroi intestinale, l'histamine absorbée, c'est-à-dire entraînée par le liquide de perfusion après passage à travers la muqueuse intestinale. La différence entre la quantité d'histamine préalablement introduite et la quantité totale d'histamine retrouvée est considérée comme détruite par l'histaminase intestinale.

Au cours de ces expériences, CARLSTEN a remarqué l'importance de la lymphe dans le processus de destruction de l'histamine, à ce point qu'on peut se demander si l'histamine non retrouvée n'est pas entraînée par la lymphe.

Trente minutes après le début de la perfusion, il reste environ 45 % d'histamine dans la lumière intestinale.

La destruction, l'absorption et la fixation de l'histamine introduite dans une anse intestinale chez le rat perfusé par le soluté de polyvinylpyrrolidone, sont fonction de la vitesse de perfusion et des différents états d'activité de l'intestin.

Chez l'animal à jeun, l'histamine se trouve dans des conditions défavorables à son action.

Les processus de destruction de l'histamine n'apparaissent qu'au cours de la digestion.

La destruction est importante chez l'animal en digestion ou chez l'animal à jeun ayant reçu de la sécrétine. Elle est nulle chez l'animal à jeun non traité à la sécrétine.

La coupe histologique pratiquée après cette expérience chez l'animal ayant reçu de la sécrétine montre que les cellules mucigènes sont en train d'excréter leur mucus et qu'une certaine quantité est déjà libérée dans la lumière intestinale.

Si l'on résume l'étude histochimique de l'intestin de rat, on peut dire que chez l'animal à jeun l'intestin présente une grande quantité de mucus qui se trouve dans les cellules mucigènes.

Chez l'animal en digestion, les cellules mucigènes sont plus rares et le mucus est en partie dans la lumière intestinale. Il tapisse les villosités intestinales.

Chez l'animal à jeun ayant reçu de la sécrétine, il y a excrétion du mucus avec altération du plateau strié. Si l'on soumet à la perfusion par le soluté de polyvinylpyrrolidone l'intestin d'un animal à jeun, l'étude histochimique révèle une altération de la muqueuse intestinale. L'épithélium à plateau strié est lysé, le mucus libéré se gonfle et tapisse entièrement la paroi intestinale.

La perfusion de l'intestin du rat en digestion montre une lyse importante des villosités, mais comme l'intestin est préalablement rincé par du liquide de Tyrode chaud, le mucus présent dans la lumière est éliminé en même temps que les déchets alimentaires et les cellules mucigènes présentes ne fournissent pas une quantité de mucus suffisante pour tapisser la paroi intestinale.

On peut conclure de ces expériences que l'étude de l'absorption, de la fixation et de la destruction de l'histamine par l'intestin du rat perfusé dans les conditions ci-dessus, met en relief l'importance de l'intégrité de la muqueuse intestinale dans le processus d'absorption et d'inactivation de l'histamine par l'intestin.

* *

Une autre série d'expériences porte sur le rat *in vivo* et sans perfusion.

COHEN a alors simplement injecté la solution d'histamine dans la lumière d'une anse intestinale délimitée par deux ligatures, sans isoler celle-ci de la circulation centrale.

On ne peut, dans ces conditions, obtenir que deux résultats : la quantité d'histamine encore présente après trente minutes, et la quantité fixée sur la paroi. On peut cependant apprécier ainsi d'une façon globale l'absorption et la destruction de l'histamine. Les résultats sont fragmentaires, mais ils ont l'avantage de n'être soumis à aucun facteur extrinsèque. On récupère ainsi environ 90 % de la quantité d'histamine introduite dans la lumière intestinale, alors que dans les expériences avec perfusion, on en récupérerait 45 %.

Donc, lorsque l'on évite de traumatiser l'intestin, la muqueuse s'oppose, dans une certaine mesure, au passage de l'histamine dans la circulation.

* *

Enfin, une troisième série d'expériences concerne des rats *in vivo* avec perfusion de liquide physiologique composé d'une partie de sang de rat et de deux parties de soluté de Tyrode, l'animal étant anesthésié au chloral.

Les chiffres obtenus sont très proches de ceux obtenus dans les expériences sans perfusion, et le fait d'être à jeun n'entraîne pas de différences appréciables.

Le « phénomène de barrière » observé dans la muqueuse intestinale semble, en définitive, dû soit à l'action du mucus (fixation), soit à celle de l'histaminase (destruction). L'intestin empêche de passer 90 % de l'histamine de la lumière intestinale, alors que la fixation ou la destruction ne portent au total que sur 6 %.

Ce phénomène de la barrière au niveau de l'intestin est considéré actuellement comme le plus important. Il ne peut être imputé ni à la fixation, ni à la destruction de l'histamine par l'épithélium de la muqueuse intestinale. COHEN estime qu'on pourrait le localiser au niveau du plateau strié. En effet, dès que celui-ci est lésé, l'histamine est absorbée, fixée, détruite d'une manière plus prononcée que si l'intestin a conservé son intégrité histologique.

CHAPITRE IV

LE CAS PARTICULIER DE LA GROSSESSE

L'augmentation du pouvoir histaminique du sang de la femme en état de gestation a été observée dès 1938 par MARCOU. Ce pouvoir réside surtout dans le plasma, il est trois à quatre fois supérieur à celui de la femme non enceinte.

Le pouvoir enzymatique, selon AHLMARK (1944), est parfois de cent fois supérieur à la normale. Cette augmentation considérable commence à se manifester dès la septième semaine qui suit les dernières règles, et ne s'annule que deux semaines après l'accouchement. Entre le troisième et le quatrième mois de la grossesse, l'index histaminolytique est de $1 \mu\text{g}$ par cm^3 et par heure. Au septième mois, il atteint $4,5 \mu\text{g}$. Alors que le plasma de la femme non enceinte a une teneur moyenne de $0,005 \mu\text{g}$ par cm^3 et par heure.

On admet aujourd'hui que l'histaminase sanguine au cours de la grossesse est d'origine placentaire. Pendant la grossesse, l'action histaminique du placenta est vingt fois supérieure à celle du sang, et cela pendant toute la durée de la grossesse.

Confirmant ces résultats, VANDENDRIESSCHE (1953) a montré que la courbe de croissance du pouvoir histaminique sanguin suit celle de la croissance placentaire et sa pathologie souligne surtout une anomalie placentaire.

Dans un intéressant travail, SWANBERG (1950) étudie l'activité antihistaminique des diverses couches placentaires. On sait que le placenta est constitué de deux couches, une couche maternelle, dite déciduale, et une couche fœtale. Or, en faisant des dosages comparés d'histaminase dans chacune de ces deux parties, l'auteur trouve un pouvoir enzymatique vingt fois plus élevé dans la déciduale que dans la phase fœtale.

D'autre part, le sang du cordon, côté enfant, a une teneur histaminolytique extrêmement basse, et la mort du fœtus n'entraîne pas de baisse du pouvoir histaminolytique.

A l'appui de ces faits expérimentaux, il est donc permis de penser que la source de l'histaminase, dans l'organisme de la femme enceinte, est située dans la déciduale.

De plus, SWANBERG étudie la teneur en histaminase du placenta de différents genres de mammifères. Ses principaux résultats sont les suivants :

Le placenta du cheval ne contient pas d'histaminase dans sa partie fœtale et ne possède pas de déciduale. Par contre, le placenta de cobaye, de lapin et surtout de rat possède une intense activité histaminasique qui atteint dans la déciduale de rat le taux le plus élevé que l'on connaisse : 8.100 μ g par gramme.

Quant au placenta de femme, le pouvoir enzymatique de ce déciduale est de 950 μ g par gramme, chiffre déjà remarquable.

En consultant ces chiffres, il convient de faire une remarque d'ordre zoologique.

On sait que chez les mammifères placentaires, le placenta, à la délivrance, peut être ou non accompagné de déciduale ; ces animaux peuvent ainsi être divisés en deux groupes :

1° Les décidus, chez lesquels le placenta comporte une déciduale ; on y trouve les primates, les carnivores et les rongeurs.

2° Les indécidus, chez lesquels le placenta ne comporte pas de déciduale ; on y trouve en particulier les ruminants et les équidés.

* *

Dans le sang du cordon ombilical et dans le sang du nouveau-né, la destruction d'histamine tombe dès les premières heures de la naissance de 95 % (plasma maternel) à 33 % (plasma du nouveau-né).

On peut en conclure que c'est bien le placenta et non le fœtus qui est la source de l'histaminase chez la femme en état de gestation.

Cette importante activité histaminolytique du sang de la femme enceinte comporte certainement une signification physiologique. Pour les uns, il s'agit d'un moyen supplémentaire de défense et de protection pendant l'agression que constitue tout accouchement. Si ce phénomène de l'augmentation de l'histaminase pendant la grossesse n'est pas l'apanage de l'espèce humaine, il est nettement plus accusé que chez toutes les autres espèces animales, pour lesquelles il est généralement très discret.

De ces phénomènes, on peut rapprocher les relations qui existent entre l'activité des surrénales et la possibilité, pour les tissus de l'organisme, d'inactiver l'histamine.

DALE et LAIDLAW ont montré que la surrénalectomie augmente la sensibilité, vis-à-vis de l'histamine, des animaux opérés, bien que l'histaminase augmente considérablement. On hésite d'ailleurs à préciser, dans ces phénomènes, les rôles respectifs qui peuvent être attribués à la corticale et à la médullaire.

Enfin, l'activité histaminique dans le sang et dans les tissus est modifiée par l'administration d'hormones corticoïdes et de corticostimulines, qui agissent en tant qu'agents « stressants ».

En résumé, on constate l'élévation du taux de l'histaminase, sanguine et intestinale, chez les animaux surrénalectomisés, et le retour à la normale après l'injection d'hormones corticales.

Si le phénomène est démontré, son explication reste à préciser.

CHAPITRE V

APPLICATIONS A LA CLINIQUE CHEZ L'HOMME

On s'intéresse actuellement, à juste titre, à l'étude du rôle de l'histamine dans certains syndromes pathologiques, c'est-à-dire à préciser la signification que pourraient avoir les variations du système histamine-histaminase, dans les maladies où l'histamine paraît jouer un rôle certain, sinon prépondérant.

C'est dans le domaine des maladies allergiques et dans l'éosinophilie que des relations de cause à effet semblent les plus probables.

* * *

I. — HISTAMINE ET MALADIES ALLERGIQUES

Malgré les données expérimentales et cliniques que nous avons résumées plus haut, les rapports qui existent entre l'activité histaminolytique du sang et les manifestations allergiques nous sont au total assez mal connues, car les manifestations surviennent dans les conditions les plus diverses, parfois même les plus contradictoires, et leur symptomatologie est, elle aussi, très variable.

Cependant, leur réalité est incontestable, on en a la preuve, par exemple, dans la fréquence des cas d'hypersensibilité de la muqueuse bronchique, tout à fait comparable à celle de la crise d'asthme.

De plus, CERQUA a démontré que le taux de l'histamine du sang total reste normal dans l'intervalle des crises d'asthme, alors que pendant ces crises il s'élève (de 0,01 μ g à 0,3). Il en est de même pour l'urticaire.

PARROT (1938) a réussi à déclencher des crises d'asthme par l'injection d'histamine à un asthmatique.

Par contre, dans ces mêmes cas, on n'a pas noté de modifications appréciables dans l'histamine du plasma.

Des recherches effectuées par HUIDOBRO, dans le service de M. TURIAF, à l'hôpital Cochin, aboutissent aux mêmes conclusions.

L'histaminase suit, pendant ces expériences, une courbe correspondant à celle de l'histamine. Le taux de l'histaminase se relève graduellement à la période de rémission.

Histamine et histaminase varient en sens inverse, comme le faisaient prévoir les résultats expérimentaux que nous avons résumés plus haut.

J. LECOMTE (de Liège) a récemment insisté sur les trois ordres de faits qui, selon lui, permettent d'affirmer que l'histamine, libérée à partir des tissus sensibilisés, joue un rôle important dans le déterminisme de certaines maladies allergiques de l'homme :

1° L'histamine a été mise directement en évidence, sous forme active :

- a) dans la lymphe qui s'écoule des lésions allergiques cutanées de type immédiat ;
- b) dans le liquide où survit le tissu broncho-pulmonaire prélevé chez des asthmatiques, dès que l'antigène spécifique est ajouté au milieu ;
- c) dans le plasma des patients sensibilisés lorsque, *in vitro*, l'antigène correspondant vient au contact des leucocytes ;
- d) dans le sang circulant lors de l'installation de certaines crises d'urticaire ; de la maladie du sérum ; du choc anaphylactique.

2° Les substances qui neutralisent certains effets de l'histamine font disparaître quelques manifestations d'origine allergique telles que : plaques urticariennes, œdèmes angio-neurotiques, collapsus cardio-vasculaire, crises de dyspnée asthmatiforme de faible intensité.

3° Une analogie que l'on observe, dans l'étude synthétique et analytique des symptômes provoqués, chez l'homme, par la libération de l'histamine endogène, avec les manifestations pathologiques d'origine allergique. Or, cette libération de l'histamine endogène est réalisée à volonté par l'administration d'une butylamine substituée.

* *

II. — L'ÉOSINOPHILIE

L'interprétation de l'existence d'une éosinophilie dans les maladies allergiques prête encore à discussions. Aussi certains auteurs, comme HUIDOBRO, ont-ils estimé devoir établir une relation entre la teneur en histaminase et le taux en éosinophiles du sang circulant.

Dans les états allergiques, le taux sanguin des granulocytes et éosinophiles est très variable, d'un sujet à l'autre, d'un jour à l'autre. Il peut varier du simple au double (10 à 20 %) et retomber du jour au lendemain à la normale sans cause apparente.

Pour TURNER, l'éosinophilie serait la conséquence, et non la cause, des états allergiques.

C'est ainsi que l'on constate une éosinophilie importante à la suite d'une helminthiase intestinale (51 %). Or, il s'agissait d'éosinophiles morphologiquement normaux, donc ayant leur pouvoir histaminique intact.

Chaque échantillon a fait, dans l'expérience de PARROT et BABE (1945), l'objet d'un examen morphologique soigneux, et l'activité sanguine atteint des taux plus importants dans le sang total ; elle est plus forte dans les leucocytes et les plaquettes que dans les globules rouges. Les éosinophiles contiennent en très grande quantité de l'histamine.

Elle augmente pendant la grossesse.

Certains aliments (le thon en particulier) sont particulièrement riches en histamine et cause d'accidents allergiques. Des intoxications portant sur des collectivités importantes ont permis de constater le parallélisme entre la teneur en histamine de certains aliments et l'importance des manifestations allergiques.

L'histamine et l'histaminase ne traduisent leur présence que dans les états allergiques. Elles agissent aussi, bien qu'avec moins de fréquence, dans certains processus « saliques », où la réaction antigène-anticorps semble jouer un rôle prépondérant. Tel est le cas de certains œdèmes.

CONCLUSIONS

Les travaux sur l'action de l'histamine et de l'histaminase ont porté surtout sur les fibres lisses, les sécrétions, le sang chez les bovidés, et sur l'intestin grêle chez le rat.

On a constaté des réactions en apparence « paradoxales » selon les espèces étudiées. C'est ainsi que l'histamine est hypertensive chez les herbivores, alors qu'une réaction inverse s'observe chez le chat et le rat.

Les travaux de ces dernières années ont surtout porté sur la recherche du mécanisme des accidents allergiques et de l'éosinophilie, et, par voie de conséquence, sur les moyens de combattre ces manifestations par des thérapeutiques « anti-choc ».

Chez le rat, les expériences poursuivies au niveau de l'intestin ont mis surtout en lumière le phénomène de « barrière-», qui n'est dû ni à la destruction, ni à la fixation de l'histamine par l'épithélium et la muqueuse intestinale. Il semble que l'on peut localiser cette barrière de défense au niveau du plateau strié. Si celui-ci est lésé, l'histamine est absorbée et fixée beaucoup plus facilement que si la muqueuse est intacte.

De ces notions expérimentales, on peut transposer quelques aspects en clinique humaine.

La teneur en histamine est très différente chez le sujet normal et dans les états pathologiques.

Mais on peut se demander si les accidents cliniques observés sont la conséquence, ou la cause, de l'excès d'histamine observé. Il semble que nos connaissances actuelles sur ces mécanismes ne permettent pas des conclusions définitives.

Quant à l'histaminase, elle semble avoir surtout une activité enzymatique.

Certains états pathologiques présentent des aspects particuliers, c'est le cas de la grossesse.

Dans toutes ces manifestations, on peut cependant retenir un caractère commun : une éosinophilie importante est toujours accompagnée d'une activité histaminique nettement supérieure à la moyenne.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
JUSTIN-BESANÇON

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- BENDA (R.). — Les « sérums » protecteurs antihistaminiques. (*La Presse Méd.*, 15 mars 1958.)
- BELTETA (L.E.). — *La Presse Méd.*, 28 mars 1956, n° 25, p. 596.
- BOYER (J.), DEPIERRE, TISSIER et JACOB. — Intoxication collective par le thon. (*La Presse Méd.*, 30 mai 1956.)
- COHEN (Y.). — Le métabolisme de l'histamine chez le rat *in vivo*. (*Revue Pathol. Génér. et Physiol. Clin.*, 1961, p. 962.)
- DESLIENS (L.). — Etude pharmaco-dynamique de l'histamine et des antihistaminiques chez les grands animaux. (*La Presse Méd.*, 29 mars 1958, n° 25.)
- FELDWERG (W.) et LECOMTE (J.). — *British J. Pharmacol.*, 1955, 9, 197.
- GUNZMAN (R.) et SERAIN (H.). — *La Presse Méd.*, 28 mars 1956, n° 25, p. 596.
- HALPERN (B.N.). — Chimie des substances histamino-libératrices. (*II^e Congrès Intern. d'Allergologie*, Rio-de-Janeiro, novembre 1955.)
- HERXHEIMER (H.). — *British Med. Journ.*, 1949, 2, 901.
- HUIDOBRO (H.). — Rôle physiologique et pathologique de l'histamine. (*Revue de Pathol. Génér. et Comparée*, 1956, p. 489.)
- LECOMTE (J.). — Rôle de l'histamine dans le déterminisme de certaines maladies allergiques de l'homme. (*La Presse Méd.*, 2 mars 1957.)
— *Revue Belge de Pathologie*, 1956, supplément n° 11.
- LEGROUX (R.), LEVADITI, BOUDIN et BOVET. — Intoxications histaminiques par le thon. (*La Presse Méd.*, 24 août 1946.)
- MOUSSATILIE (H.). — *La Presse Méd.*, 28 mars 1956, n° 25, p. 596.
- PARROT (J.L.L.). — *Thèse de Médecine*, Paris, Baillière éd., 1938.
- PARROT (J.L.L.) et GABE (M.). — *C.R. Soc. Biologie*, 1945, 139, p. 965.
- RICH (A.). — *C.R. I^{er} Congrès Intern. Allergie*, Zurich, 1951, Bâle, Karker éd., 1952, in-8°, p. 1.
- ROCHA E SILVA (M.). — *La Presse Méd.*, 28 mars 1956, n° 25, p. 596.

SCHAYER (W.) (U.S.A.). — Rôle de l'histamine dans les états allergiques. (II^e Congrès Intern. d'Allergologie, Rio-de-Janeiro, 6-12 novembre 1955.)

SERAFINI (U.). — *Gaz. Intern. Med. Chirurg.*, 1951, 45, 341.

ZELLER (E.A.). — *La Presse Méd.*, 28 mars 1956, n° 25, p. 596.

VAN VEEN et LATUASAN. — Fish poisoning caused by histamine in Indonesia. (*Documents Nederland et Indonesia*, mars 1930.)

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	11
CHAPITRE I. — Les manifestations pharmacodynamiques de l'histamine . .	13
— <i>Le rôle de l'histamine dans les états allergiques</i>	14
— <i>Etude pharmacodynamique chez les grands animaux</i>	20
CHAPITRE II. — Les propriétés de l'histaminase	23
CHAPITRE III. — Expérimentation chez les carnivores (rat)	27
CHAPITRE IV. — Le cas particulier de la grossesse	31
CHAPITRE V. — Applications à la clinique chez l'homme	35
— <i>Histamine et maladies allergiques</i>	35
— <i>L'éosinophilie</i>	36
CONCLUSIONS	39
BIBLIOGRAPHIE	41

